

CONGENITAL HEART DISEASE IN ADULT JAPANESE

成人日本人における先天性心疾患

H. DAVIS DEAR, M.D.

GILBERT W. BEEBE, Ph.D.

TOSHITAMI SAWAYAMA, M.D. 沢山俊民

ELJI UCHIYAMA, M.D. 内山英二

KENNETH G. JOHNSON, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 30 May 1968

Project Register 研究課題 6-67

CONGENITAL HEART DISEASE IN ADULT JAPANESE

成人日本人における先天性心疾患

H. DAVIS DEAR, M.D.^{1†}

GILBERT W. BEEBE, Ph.D.²

TOSHITAMI SAWAYAMA, M.D.¹ 沢山俊民

EIJI UCHIYAMA, M.D.¹ 内山英二

KENNETH G. JOHNSON, M.D.¹



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

Departments of Medicine¹ and Statistics²

臨床部¹ および統計部²

†Surgeon, U.S. Public Health Service, The National Center for Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC.

米国公衆衛生局放射線保健部人口調査部門所属医師でABCCへ派遣

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

Without the additional help and cooperation of the Departments of Radiology, Clinical Laboratories, and Medical Sociology this study would not have been possible. The authors would especially like to thank Mr. Kiyoshi Yokoyama and Mr. Reijiro Sakamoto of the Department of Statistics, Mr. Kanjuro Hidaka of the Department of Medical Sociology, and Mrs. Toyoko Nakamura, Mrs. Kunie Matsuoka, Miss Michiko Morita, and Mrs. Sumiko Urakawa from the Department of Medicine for their outstanding help with this project, and Mr. Satoshi Murashima of the Department of Medicine for his skillful typing of manuscript.

放射線部、臨床検査部および医科社会学部からの援助と協力がなかったならば、本調査の達成はおぼつかなかったであろう。著者らは、この研究に関し特別の援助をいただいた ABCC 統計部の横山 清氏および坂本礼次郎氏、医科社会学部の日高寛十郎氏、臨床部の中村豊子氏、松岡邦恵氏、森田道子氏および浦川寿子氏、また、原稿のタイプにあたった臨床部の村島 暁氏に対し特に感謝の意を表わしたい。

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Method	方 法	1
Results	結 果	5
Discussion	考 察	10
Summary	要 約	11
References	参考文献	12

TABLES 表	<ol style="list-style-type: none"> 1. Observed and expected definite congenital heart disease in Adult Health Study sample 成人健康調査対象者における診断確実な先天性心疾患患者の観察数と期待数 2. Ascertainment of congenital heart disease cases by source and survival status on 1 Jan 1967 先天性心疾患患者の出所と1967年1月1日現在の生死別 3. Congenital heart disease among members of Adult Health Study sample alive 1 Jan 1967 1967年1月1日現在生存中の成人健康調査対象者における先天性心疾患 4. Characteristics of clinically examined patients with definite congenital heart disease 受診した診断確実な先天性心疾患患者の特徴 5. Comparative data on genetic markers, congenital heart disease patients and Adult Health Study sample, Hiroshima 遺伝因子に関する先天性心疾患患者と成人健康調査標本との比較, 広島 	<p>2</p> <p>3</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>9</p>
-------------	--	--

CONGENITAL HEART DISEASE IN ADULT JAPANESE

成人日本人における先天性心疾患

INTRODUCTION

In the literature on the rapidly changing natural history of congenital heart disease (CHD) there are few adequately large, representative surveys, and almost none in adults.¹ CHD in adults is more common than is supposed, and is frequently erroneously classified as rheumatic heart disease (RHD). Better information is needed on the prevalence and character of CHD in representative samples of the population, for there remain unanswered important questions as to the spontaneous cure of certain defects, and the urgency of surgery for the correction of less severe defects. At ABCC in Hiroshima and Nagasaki, an intensive medical screening program,² utilizing a biennial routine examination, makes available a representative sample of the adult population for systematic surveys to determine the prevalence of disease and its relation to ionizing radiation. Since 1965, a large-scale survey of cardiovascular disease³ has enhanced the opportunity for meaningful specialized work in this area. The present study was undertaken in response to this opportunity, with the specific goal of determining the prevalence of CHD in the adult Japanese population, identifying any associated socioeconomic and genetic factors, and providing clinical and laboratory observations descriptive of representative patients, as contrasted with those seen only in hospitals. The survey of CHD was greatly facilitated by the simultaneous conduct of a parallel survey of RHD.⁴

METHOD

The Sample The ABCC-JNIH Adult Health Study sample consists of 20,000 subjects alive 1 October 1950, of whom 15,000 were atomic bomb survivors and 5000 were not in the city at the time of the bomb (ATB); the latter were matched with the survivors by age, sex, and city of residence in 1950. Probability sampling methods were used in drawing the original sample in 1958.⁵ Examinations were begun in July 1958, and during the present survey (10 November 1966 - 2 June 1967 in Hiroshima, 1 March 1967 - 2 June 1967 in Nagasaki) were in their fifth cycle. Of 17,200 subjects alive on 1 January 1967, over 15,000 had been examined

緒言

先天性心疾患(CHD)の自然史は急速に変わりつつあるのが現状であるが、これに関する文献で、規模の大きい、代表的といえるものは非常に少なく、また成人を対象としたものはほとんどない。¹ 成人におけるCHDは、一般に考えられているよりも多く、しばしばリウマチ性心疾患(RHD)と誤診されている。ある種の先天性奇形にみられる自然治癒の問題、あるいはあまり重症でない先天性奇形に対する緊急な矯正手術の必要性の問題など重要な問題が未解決のままである今日、ある人口集団における、代表的標本についてのCHDの有病率と特性に関する、より正確な資料を得ることは、きわめて重要なことである。広島および長崎のABCCは患者を2年に1回の割合で外来診察できる強力な医学的調査プログラムを有しているが、² これを通じて成人集団の代表的な標本の各種疾患に対する有病率や電離放射線との関係を系統的に研究することができる。1965年以来行なわれている大規模な心臓血管疾患調査³は、この分野での有意義で、かつ特種な研究を行なうことのできる機会を提供してきた。今回の調査は、この機会を利用して行なったものであるが、その具体的な目的は、日本人成人集団中のCHDの有病率を調べること、社会経済的および遺伝的因子の関連性を確認すること、ならびに病院例のみの場合と比べてもっと、代表的な患者についての臨床所見や検査所見を入手することである。このCHD調査は、RHD調査⁴と同時に並行して行なったために、その実施は非常に容易であった。

方法

標本 ABCC一予研成人健康調査標本は、1950年10月1日現在に生存していた者20,000人からなり、そのうち15,000人が被爆者であり、5000人は原爆時に市内に不在の者である；後者は、1950年における居住都市と年齢・性別構成が被爆者と一致するように選ばれている。1958年に行なった原標本の抽出は、確率抽出法によった。⁵ 検診は1958年7月に開始され、今回の調査期間は(広島では1966年11月10日—1967年6月2日、長崎では1967年3月1日—1967年6月2日)、その第5診察周期に該当した。1967年1月1日現在生存していた調査対象者17,200人のうち、15,000人

at least once, and about 15,000 were still living within the areas served by ABCC clinics. The participation rate among those within reach of the clinics has been about 85% in both cities in each examination cycle. Among the 2800 deaths in the sample prior to 1967, about 650 have been studied postmortem at ABCC, and since 1961 the autopsy rate has been over 45%. Subjects flow through the clinics in 24 randomly chosen schedule-groups to guarantee representative sampling, even for short-term studies, and visits are made to the home or hospital for those too ill to attend the clinics.

It would be surprising if all individuals with CHD survived the atomic bombs as well as those with CHD elsewhere in Japan, but the Adult Health Study sample includes not only the 5000 individuals who were not in the city ATB, but also 5000 who were 3000-4000 m from the hypocenter where mortality was only 1%-2% and there was no measurable amount of radiation. Since 1950 there have been only six deaths in this sample attributed to CHD, distributed as follows among the several atomic bomb exposure groups: two within 2000 m, two beyond 3000 m, and two not in the city ATB. The 28 definite cases identified in this survey (vide infra) are distributed quite like the rest of the sample in this regard (Table 1). Thus, there seems little reason to doubt the representativeness of the Adult Health Study sample as a sample of the general Japanese population as far as CHD is concerned.

以上が少なくとも1度は受診しており、約15,000人が引き続きまだABCCの連絡区域内に居住していた。各診察周期における連絡範囲内の対象者の受診率は、両市とも約85%である。1967年までの死亡者2800人のうち、約650人がABCCで剖検を受けており、1961年以来の剖検率は45%以上である。短期間の調査の場合でも、代表的な標本の診察が確実にできるように、対象者を無作為的に24の診察予定群に分けて診察している。また、病気のため受診できない患者に対しては、家庭や病院を訪れて診察を行なった。

原爆被爆者におけるCHD患者の被爆後の生存率が、その他の日本各地のCHD患者と同じであるとは考えられない。しかし、成人健康調査標本には、原爆時に市内にいなかった5000人のほかに、爆心地から3000-4000mにいた5000人も含まれており、この距離では、測定できるほどの放射線量はなく、死亡率はわずかに1%-2%にすぎなかった。1950年以来、成人健康調査標本中のCHDによる死亡例は6例のみで、その被爆群別分布は次のとおりである：2000m以内2名、3000m以遠2名、原爆時市内にいなかったもの2名。本調査で新たに発見された診断の確実な28例（下記参照）の距離別分布は、標本全体の分布に近似している（表1）。したがって、CHDに関する限りでは、一般日本人集団の標本としての成人健康調査標本の代表性を疑う理由はほとんどないと思われる。

TABLE 1 OBSERVED AND EXPECTED DEFINITE CONGENITAL HEART DISEASE IN ADULT HEALTH STUDY SAMPLE, BY EXPOSURE STATUS

表1 成人健康調査対象者における診断確実な先天性心疾患患者の観察数と期待数の分布：被爆区分別

Exposure Status 被爆区分	Observed 観察数	Expected 期待数
Not in the city ATB 原爆時市内にいなかった者	6	7.0
<1399 m	8	7.9
1400-1999	9	6.1
3000+	5	7.0
Total 計	28	28.0

IBM 01919-2 Table 3-O, 3-J

Ascertainment All prior clinical, autopsy, and death certificate information for the sample was reviewed, and living subjects with any suspicion of CHD or RHD were recalled for special examination or seen at home or in hospital. Among 151 living subjects with prior diagnoses of CHD or significant murmurs, 130 were examined, 3 had

症例の検索法 成人健康調査標本の以前の臨床所見、剖検所見および死亡診断書の資料をすべて検討した。CHDまたは、RHDの疑いを有し、現在なお、生存中の者については再考せしめて特別検査を行なうか、家庭または病院を訪問して診察を行なった。以前の診察でCHDと診断された例、あるいは有意な雑音が認められた例で、現在

TABLE 2 ASCERTAINMENT OF CONGENITAL HEART DISEASE CASES BY SOURCE AND SURVIVAL STATUS ON 1 JANUARY 1967

表2 先天性心疾患患者の出所と1967年1月1日現在の生死別

Source 出所	Certainty of Diagnosis 診断の確実度			Situs Inversus Only 内臓転位 のみ	Not CHD 非先天性心疾患	
	Total 計	Definite† 診断確実	Probable ほぼ確実		Examined‡ 診察	Record Review 記録の検討
ALL SOURCES OF PRIOR DIAGNOSIS 以前の診断の全出所	242	27	4	3	156	52
DECEASED 1 JANUARY 1967 1967年1月1日現在死亡						
Autopsy dx 剖検診断	2	2	-	-	-	-
Death certificate dx 死亡診断書診断	6	-	2	-	-	4
Clinical dx, AHS CHD 臨床診断, 成人健康調査 CHD	5	-	2	-	3	-
Clinical dx, AHS RHD 臨床診断, 成人健康調査 RHD	26	-	-	-	8	18
Significant murmurs 有意な心雑音	2	-	-	-	1	1
Total subjects* 合計	36	2	2	-	11	21
LIVING 1 JANUARY 1967 1967年1月1日現在生存						
Clinical dx, AHS CHD 臨床診断, 成人健康調査 CHD	80	23	2	3	33	19
Clinical dx, AHS RHD 臨床診断, 成人健康調査 RHD	111	1	-	-	98	12
Significant murmurs 有意な心雑音	71	1	-	-	69	1
Total subjects* 合計	206	25	2	3	145	31
NOT PREVIOUSLY INDEXED 以前に異常の認められなかった者	1	1	-	-	-	-
Total living 1 January 1月1日現在生存中の者の合計	207	26	2	3	145	31

*Some sources overlap and frequency may add to more than shown.

若干の出所の間に重複があるため、例数の合計は縦の欄に示されているものよりも大きくなる。

† See Table 4 for living cases (deceased MF [redacted] & MF [redacted]).

生存中の例は表4に示されている(死亡者2例はMF [redacted])

‡ Reexamination in survey period or autopsy.

調査期間中再診察した者または剖検を受けた者

IBM 01926 Table 2B

moved from the area served by the clinics, 2 refused examination, and 16 could be adequately disposed of on the basis of their medical records (Table 2). Apart from 3 otherwise normal patients with situs inversus, 24 living subjects with definite CHD were found among the 151 previously coded as having either CHD or significant murmurs, and 1 among the 111 previously coded as RHD, or 25 in all. There were also 2 deceased subjects with postmortem diagnoses of CHD.

In addition to the review of patients with some prior evidence of the disease, regularly scheduled subjects seen in the survey period received a standardized screening examination devised for this survey and the parallel survey on RHD.⁴ All

生存中の者151人のうち、130人を診察し得た。ABCCの連絡区域外へ転居したもの3例、受診を拒否したもの2例、診療録の資料検討のみで処理できたものが16例あった(表2)。CHDまたは有意の雑音ありと以前記録されていたこの151人の中には、内臓転位症のみを有する例が3例あったほか、診断確実なCHDが24例に認められ、また、以前にRHDと記録された111例の中に1例認められ、合計25例を数えた。また、2例の剖検診断例があった。

以前に本症を疑わせる何らかの徴候を有する患者を再検討するとともに、この調査期間中に定期診察が予定されて受診した対象者に対しても、本調査および本調査と並行して行なったRHD調査⁴のために設けられた標準的なスクリーニング検査を行なった。すべての受診者につい

subjects receive a careful cardiac auscultation in the ABCC clinics, but in the survey period a phonocardiogram was also recorded for every participant. The phonocardiograph was of the Sanyei indirect writing type (Model M54) and tracings were taken from the left sternal border and apex at both high and low frequencies. Both auscultatory findings and phonocardiograms were reviewed daily and any subject with a suspicious murmur was reexamined. During the survey period 2640 subjects in the schedule groups allocated to the survey were screened at the time of their regular examinations. One new case, a patient with patent ductus, not previously considered to have heart disease, was detected among them. Thus, the total ascertainment consists of 26 definite cases of CHD among living subjects, and 2 among the deceased.

Criteria for Diagnosis Criteria were those of the New York Heart Association⁶ with certain modifications. Great importance was attached to the differentiation of functional from organic murmurs.^{7,8} The quality of the murmur and the characteristics of the second heart sound weighed much more heavily than the intensity of the murmur in this differentiation. The phonocardiogram facilitated timing of the murmur and characterization of the second sound, and an amyl nitrite inhalation test was performed whenever there was a question as to the ejection or regurgitant quality of the murmur.⁹ In all who had undergone catheterization and other surgical procedures elsewhere, these data were used in making the diagnosis. A definite diagnosis was not made in the absence of a clinical examination during the survey period or an autopsy. Four cases were called 'probable' because, although the patients could not be reexamined, the earlier description of the murmur and either X-ray examination or electrocardiogram were consistent with the diagnosis of CHD. Cases were termed negative on examination or chart review only if the description of any murmur was not characteristic of CHD, and both X-ray and electrocardiogram findings were normal.

History Of primary interest were rheumatic fever, congenital or other heart disease in parents and siblings, age when the patient learned of his heart murmur, symptoms of congestive heart failure, degree of functional incapacity (as defined by the New York Heart Association), and socioeconomic status. The inquiry was standardized and extended not only to subjects being reevaluated for possible RHD and CHD, but also to representative subjects without evidence of heart disease who were seen in the clinic at the same time.

Physical and Laboratory Examination In addition to performing careful auscultation, the examiner

て、ABCCで入念な心臓の聴診を行なうと同時に、今回の調査期間においては、心音図も記録した。心音図装置は、三菱社製の撮影式(M-54型)を用い、高周波と低周波の両者について左胸骨辺縁部および心尖部から記録を行なった。聴診所見および心音図について、そのつど毎日検討を加え、疑わしい心雑音を有する例については再検査を行なった。この調査の対象となった診察予定群の2640人が調査期間中に診察を受けた。この中で、以前の診察で心疾患があるとは考えられていなかった者1例に新しく動脈管開存がみいだされた。したがって、診断確実なCHDの総数は、生存者中に26例、死亡者中に2例であった。

診断基準 基準としては、New York Heart Association⁶の分類に若干の修正を加えて用いた。その際、器質性雑音と機能性雑音との鑑別を重視し^{7,8}、鑑別にあたって、雑音の強さよりも雑音の性状および第2心音の特徴を重要視した。心音図は、第2心音の特性の決定および雑音の時期決定を容易にし、雑音が抽出性か、あるいは逆流性かについて疑問のある場合は亜硝酸アミル吸入試験を行なった。⁹ 他院でカテーテル検査またはその他の外科手術を受けたことのある例については、その資料を診断の参考とした。調査期間中に診察および検査を受けなかった例、または、剖検が行なわれていない例については、確定診断は下さなかった。心雑音についての以前の診察時の所見およびX線所見あるいは心電図所見がCHDの診断に符合する例が4例認められたが、再検査できなかったため、これらは診断「ほぼ確実」とした。診察、あるいは臨床記録検討のみの場合でも心雑音の所見がCHDの特性を示さず、X線検査と心電図検査の双方が正常である場合には、その例は陰性とした。

病歴 リウマチ熱、両親および同胞の先天性またはその他の心疾患の家族歴、心雑音が初めて認められた時の年齢、鬱血性心不全の症状、機能不全の程度(New York Heart Associationの基準による)および社会経済状態は特に興味のもたれるところである。問診の方法を標準化した上、RHDおよびCHDの疑いがあるために再検討の対象となった例ばかりでなく、同期間に定期診察のために受診した心疾患の症状のない例についても、この病歴聴取を行なった。

診察および臨床検査 入念に聴診を行なうほか、扁桃肥

looked for tonsillar hypertrophy, jugular venous distension, basilar rales, hepatomegaly, pedal edema, and cyanosis. Height, weight, systolic and diastolic blood pressures, and pulse rate were also recorded.

A standard 12-lead electrocardiogram was recorded from each subject and coded by both the Minnesota Code¹⁰ and the ABCC diagnostic code.¹¹ Emphasis was placed upon ventricular and atrial hypertrophy, and to conduction defects.

Posteroanterior, left lateral, and both right and left oblique roentgenograms of the chest were obtained, with barium in the esophagus, for all clinically suspected cases. The X-rays were read by the method of Frieden et al,¹² and with no knowledge of the subject other than that RHD or CHD was suspected. In this method chamber size is graded 0 to 4+; the size of the pulmonary outflow tract, the appearance of the pulmonary venous vasculature, and presence of Kerley B lines were also recorded.

Routinely performed blood studies included hematocrit, white blood cell count, corrected erythrocyte sedimentation rate (Wintrobe), antistreptolysin-O titer, C-reactive protein,¹³ serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGOT),¹⁴ rheumatoid factor (latex fixation test),¹⁵ ABO blood group, and Rh factor. The urine was tested for the presence of protein and a throat culture was obtained. Tests were also routinely done to determine ABH secretor status (hemagglutinin prepared from *Ulex europaeus* seed by Hyland Laboratories), taste reaction to phenylthiocarbamide (PTC),¹⁶ and type of ear wax (wet or dry).

RESULTS

The screening operation yielded 28 definite and 4 probable cases of CHD in the entire sample, 26 and 2 among the 17,200 living subjects (Table 3). Since about 10% of all living subjects have never been examined in the Adult Health Study, not all previously indexed cases could be examined, and one new case was found during the survey period, perhaps the best basis for estimating prevalence is provided by the 2640 examined subjects in the schedule groups allocated to the survey, despite their smaller number. The 6 cases among them yielded a prevalence estimate of 2.3 per 1000 on 1 January 1967. The sampling variation of this estimate is quite large, of course. There was no suggestion that the two cities, or the two sexes, differ as to prevalence. The younger age distribution of CHD patients does not differ significantly

大, 頸静脈怒張, 肺基底部分ラ音, 肝肥大, 足背部浮腫およびチアノーゼに注意を払った. 身長, 体重, 収縮期血圧, 拡張期血圧ならびに脈拍数も記録した.

各被検者について標準12誘導心電図検査を行ない, 結果は Minnesota コード¹⁰ と ABCC 診断コード¹¹ の両方によってコードし, その際心室肥大, 心房肥大および伝導障害に特別の注意を払った.

臨床的に疑わしい者全員に対して, 食道造影による胸部背腹方向, 左側方向, 左斜方向と右斜方向 X 線撮影を行なった. その結果は, Frieden ら¹² の方法によって判定し, その際 RHD または CHD が疑われる例であるという以外は, 何らの知識も与えないようにした. この判定法では, 房室の大きさは 0 から 4+ に分類される; 肺動脈の大きさ, 肺血管の性状および Kerley B 線の有無も記録した.

日常検査として行なわれている血液検査には, ヘマトクリット値, 白血球数, 赤血球沈降速度修正値 (Wintrobe 法), ASL-O 値, CRP (C-reactive protein),¹³ Serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGOT),¹⁴ Rheumatoid factor (ラテックス凝集反応),¹⁵ ABO 式血液型および Rh 因子が含まれている. また蛋白尿の有無, 咽喉培養検査も行なった. ABH 分泌型決定 (Hyland 研究所製欧州産ハリエニシダの種子から作成された血球凝集素), phenylthiocarbamide (PTC) 味覚試験¹⁶ および耳垢型決定 (湿性または乾性) も日常検査として実施した.

結 果

全標本に対するスクリーニング調査の結果, 診断確実な CHD 28 例, ほぼ確実なもの 4 例が認められ, 現在生存している 17,200 人に限ると, それぞれ 26 例と 2 例であった (表 3). 生存者の中には, 成人健康調査でこれまで 1 回も受診したことがない者が約 10% あり, また, 以前の異常所見者全員の診察は不可能で, 今回の調査期間中に新たに見いだされた例が 1 例あるので, 数は小さいが, 今回の調査の対象として割当てられた診察予定群における被検者 2640 人に基づいて有病率の推定を行なうのがおそらく最もよいと考えられる. その中に認められた 6 例からは, 1967 年 1 月 1 日現在の推定有病率人口 1000 人当たり 2.3 例が得られる. この推定値の標準変動は, もちろん, 非常に大きい. 広島・長崎両市間による地域差または男女間に有病率の差異は示唆されなかった. CHD 例の年齢分布が若い方に寄っていることは, 生存中の全サン

TABLE 3 CONGENITAL HEART DISEASE AMONG MEMBERS OF ADULT HEALTH STUDY SAMPLE ALIVE 1 JANUARY 1967

表3 1967年1月1日現在生存中の成人健康調査対象者における先天性心疾患

Age in 1967 1967年の年齢	All Living Subjects 生存中の対象者全員			Subjects seen in Regularly Scheduled Examinations of Survey Period* 調査期間中に定期予定診察を受けた対象者		
	Sample 対象者数	CHD		Sample 対象者数	CHD	
		Total 計	Definite 診断確実		Total 計	Definite 診断確実
< 29	1417	5	3	145	1	1
30-39	4263	8	8	522	3	3
40-49	3868	7	7	615	2	2
50-59	2975	4	4	522	-	-
60-69	3079	4	4	561	-	-
70+	1598	-	-	275	-	-
Total 合計	17200	28	26	2640	6	6

*Schedule groups Hiroshima D-J, Nagasaki B-D.
広島診察予定群D-J, 長崎B-D

IBM 01926 Table 3B

from the total sample of living subjects, but is in accordance with expectation.

In Table 4 the clinical characteristics of major interest are shown in relation to congenital defect for the 26 definite CHD patients seen during the survey. The most common abnormalities are ventricular septal defects (VSD), atrial septal defects (ASD), and patent ductus in that order. Three patients with situs inversus are excluded because they had no intracardiac defects. There were two cases of aortic regurgitation, one with VSD, the other with ASD of the ostium primum type.

The 26 examined patients with CHD did not differ from about 400 controls, seen concurrently in the clinic, when compared as to history of sore throat, tonsillectomy, and rheumatic fever. Age at diagnosis was under 10 in 6 patients, 10-19 in 10 patients, and 20 or older in the remaining 10 patients. Symptoms of congestive failure most frequently reported were dyspnea on exertion (27%) and palpitations (23%); orthopnea and night cough were reported only by the patient with the tetralogy of Fallot. None of the 26 patients complained of paroxysmal nocturnal dyspnea, hemoptysis, angina, or syncope. Five (19%) reported frequent upper respiratory infections.

Only four patients (15%) were taking digitalis and two (8%) required diuretics. The majority (73%) were asymptomatic; only one was in class III of the New York Heart Association's classification of

プルと比較し有意差はないが、これは予想されたとおりである。

表4に、今回の調査で観察した診断確実なCHD 26例の先天性欠損に関連した主要な臨床的特徴を示した。最も多くみられた異常は、心室中隔欠損(VSD)、心房中隔欠損(ASD)および動脈管開存の順であった。内臓転位3例は、心臓内欠損がないので、調査から除外した。大動脈弁閉塞不全症が2例あり、そのうち1例には、VSDが、他の1例には、一次孔開存型のASDがあった。

検査したCHD 26例の咽喉痛、扁桃腺切除術およびリウマチ熱の病歴は、同期間に受診した対照者約400人に比べて差を認めなかった。診断時の年齢は、6例では10歳以下、10例では10-19歳、残りの10例では20歳以上であった。鬱血性心不全の症状の中で最も多かったのは、労作時呼吸困難(27%)および心悸亢進(23%)であった。起坐呼吸および夜間咳喘は、ファロー四徴症のある患者1例のみに認められた。26例中に発作性夜間呼吸困難、喀血、狭心症発作、または失神を訴えたものは1例もなかった。5例(19%)に上気道感染の頻発を認めた。

4例(15%)のみがジギタリス投与を受けており、2例(8%)が利尿剤を服用していた。大部分(73%)は無症状で、1例のみがNew York Heart Associationの分類に

TABLE 4 CHARACTERISTICS OF CLINICALLY EXAMINED PATIENTS WITH DEFINITE CONGENITAL HEART DISEASE

表4 受診した診断確実な先天性心疾患患者の特徴

MF No. 基本名簿番号	Diagnosis 診断	Age at Exam 検査時年齢	Sex 性	Age at Diagnosis 診断時年齢	Function 機能	ECG	X-Ray† X線
	VSD	52	M 男	10	I	LVHV	PA ↑
	VSD	38	M 男	14	I	Normal 正常	Neg
	VSD	26	M 男	10	I	LVH	PA ↑
	VSD	34	F 女	17	I	Normal 正常	Neg
	VSD	37	F 女	6	II	LVH	LVE, RVE
	VSD+AR	41	F 女	30	II	LVHV	Neg
	VSD	54	F 女	20	I	Normal 正常	Neg
	VSD*	39	M 男	8	I	Normal 正常	LVE, PA ↑
	VSD	69	F 女	20	I	Normal 正常	LVE
	VSD	60	M 男	7	I	LAH	PA ↑
	ASD, 1 ^o +AR*	55	F 女	24	II	1 ^o AV Block, LAH, RVH	RVE, PA ↑
	ASD, 1 ^o	43	F 女	5	II	1 ^o AV Block, RBBB, LAD, RAH, RVH	LVE, RVE, PA ↑
	ASD, 2 ^o *	44	F	11	I	RBBB	RVE, PA ↑
	ASD, 2 ^o	60	F 女	45	II	RAD, RAH, RVH	LVE, RVE, PA ↑ PV ↑ Kerley Lines
	ASD, 2 ^o *	25	F 女	17	I	RBBB	RVE
	ASD, 2 ^o	40	F 女	36	I	RAD, RVH	RVE
	ASD, 2 ^o	47	F 女	30	I	RAD	RVE, PA ↑
	ASD, 2*	38	M 男	28	I	RAD, RBBB, RAH	PA ↑
	PDA	53	F 女	50	I	Normal 正常	Neg
	PDA	36	F 女	8	I	Normal 正常	LVE, PA ↑
	PDA	44	F 女	10	I	LVHV	LVE, PA ↑
	PDA	49	M 男	49	I	RBBB	LVE, PA ↑
	PDA	63	M 男	12	I	LAD, LAH, LVHV	LVE, PA ↑
	PS*	34	F 女	10	II	Nodal Rhythm 結節性律動	RVE, PA ↑
	TF*	38	F 女	10	III	RAD, RAH, RVH	RVE, PA ↑ Kerley Lines
	Coarctation* 狭窄	22	F 女	5	I	Normal 正常	Neg

*Diagnosis confirmed by cardiac catheterization.

心臓カテーテル法によって診断を確認

†LVHV - Left ventricular high voltage; LVH - Left ventricular hypertrophy; LAH - Left atrial hypertrophy; PA ↑ - increase in pulmonary artery segment; PV ↑ - increase in pulmonary venous vasculature; LVE - Left ventricular enlargement (2+ or greater); Neg - includes 1+ chamber enlargement in the X-Ray column.

LVHV - 左心室高電位差; LVH - 左心室肥大; LAH - 左心房肥大; PA ↑ - 肺動脈近位部増強; PV ↑ - 肺血管遠位部増強; LVE - 左心室拡大(2+またはそれ以上); Neg - X線の項目では1+の心臓肥大を含む。

IBM 01926 & Dr. Dear's summaries

functional incapacity, and none in class IV. Four subjects had undergone surgery. In two the secundum type of ASD had been entirely corrected, and the patient with the tetralogy had had a Blalock procedure before the survey. The coarctation was successfully corrected during the survey. In four additional patients a prior cardiac catheterization had confirmed the anatomic diagnosis, but corrective surgery had not been performed. None had a history of bacterial endocarditis or peripheral emboli. In comparison with concurrently examined subjects, the 26 patients with CHD were similar in regard to height, weight, and blood pressure.

Eight patients (31%) had completely normal electrocardiograms. A first-degree A-V block was found in the two patients with ostium primum ASD; complete right bundle branch block was present in four cases of ASD and in one case of patent ductus arteriosus (PDA). Right ventricular hypertrophy was observed in the patient with the tetralogy and in four patients with ASD. Left ventricular hypertrophy was confined to two patients with VSD. Except for the patient with pulmonary stenosis (PS), who had a nodal mechanism, all subjects had a sinus mechanism.

Left ventricular enlargement (2+ or greater) was observed on the X-rays of 10 patients (38%): 3 with VSD, 4 with PDA, 1 with ostium primum, and 2 with ostium secundum. Right ventricular enlargement was found in 10 patients: 7 with ASD, 1 with PS, one with VSD, and the one with tetralogy. The pulmonary artery segment was increased in 18 patients (69%) and the venous pattern in one.

Hematocrit, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, ASLO, CRP, SGOT, and rheumatoid factor did not clearly distinguish the CHD patients from the larger sample under study, and in only two patients was proteinuria found. Among the genetic markers (Table 5) only the PTC taste reaction differentiated patients with CHD from the Adult Health Study sample as a whole; there was only one nontaster among 23 tested, in comparison with 6.8 expected (30%) for which χ^2 (with Yates' correction) equals 5.9 and $P < .02$. The difference in distribution as to ABO blood groups, which may seem to suggest a deficit in group O, and an excess in group A, is well within the range of chance ($P > .10$) for this small sample.

Information on social and economic background was obtained for both the childhood period and the current survey period. Comparisons with concurrent controls with respect to the childhood period were negative in terms of father's occupation, ownership of home, and crowding in the home, but the education

による第Ⅲ級の機能不全を示したが、第Ⅳ級の機能不全を示すものは1例もなかった。外科手術を受けていたものが4例あり、そのうち2例は、二次孔開存型のASDに対する手術で完全に治療されており、フォロー四徴症の例は、今回の調査開始前にBlalockの手術が行なわれていた。大動脈縮窄症の1例は、調査期間中に手術が成功した。そのほか4例は、以前に心臓カテーテル検査が行なわれて欠損部位の解剖学的診断が確認されていたが、矯正手術は実施されていない。細菌性心内膜炎または末梢動脈栓塞の病歴を有する例は1例もなかった。CHD 26例は、同時に受診した対照者と比較して、身長、体重および拡張期血圧に差を認めなかった。

完全に正常な心電図を示す例は8例(31%)であった。一次孔開存型のASD 2例に第1度の房室ブロックを、ASD 4例および動脈管開存(PDA) 1例に完全右脚ブロックを認めた。フォロー四徴症の患者ならびにASD 4例に右心室肥大が観察された。左心室肥大は、VSD 2例にのみ認められた。肺動脈狭窄(PS)を有する患者に結節調律を認めた以外は、全例洞調律であった。

X線検査では、10例(38%)に左心室肥大(2+以上)が観察されたがその内訳は、VSD 3例、PDA 4例、一次孔開存1例および二次孔開存1例であった。右心室肥大を示すものは10例で、ASD 7例、PS 1例、VSD 1例およびフォロー四徴症1例であった。患者18例(69%)に肺動脈近位部の陰影増強があり、1例に肺静脈陰影の増強を認めた。

ヘマトクリット値、白血球数、赤血球沈降速度、ASLO、CRP、SGOTおよびRheumatoid factorの検査結果には、CHD例とより大きな調査標本全体との間に明らかな差はなく、患者2例のみに蛋白尿が見いだされた。各種の遺伝指標(表5)のうち、PTC味覚試験のみにCHD患者と成人健康調査標本全体との間に差が認められた。すなわち被検者23人中の無味覚者は1例のみで、これに対して期待数は6.8(30%)であり、その χ^2 値(Yatesの修正法)は5.9で $P < .02$ である。ABO式血液型の分布にみられた差は、患者にO型の者が少なく、A型の者が多いことを示唆するようと思われるが、これは例数が少ないので、偶然変動の範囲内である($P > .10$)。

児童期および調査時現在の社会・経済的状態に関する資料を求めた。児童期の状態についての対照者との比較では、父親の職業、住居の種類および同居人数は陰性であったが、父親の学歴はCHD患者の方が低かった。RHD患

TABLE 5 COMPARATIVE DATA ON GENETIC MARKERS, CHD PATIENTS AND ADULT HEALTH STUDY SAMPLE, HIROSHIMA

表5 遺伝因子に関する先天性心疾患患者と成人健康調査標本との比較, 広島

Genetic Marker 遺伝因子	CHD		Adult Health Study Sample* 成人健康調査標本		
	Number 数	%	Number 数	%	
ABO BLOOD GROUP ABO式血液型	O	4	15	2182	29
	A	15	58	3037	40
	B	6	23	1605	21
	AB	1	4	737	10
	Total 計	26	100	7561	100
SECRETOR 分泌型式	Positive 陽性	17	77	4307	77
	Negative 陰性	5	23	1288	23
	Total 計	22	100	5595	100
PTC TASTE PTC味覚	Positive 陽性	22	96	5023	70
	Negative 陰性	1	4	2128	30
	Total 計	23	100	7151	100
EAR WAX 耳垢型	Dry 乾性	18	78	6540	86
	Wet 湿性	5	22	1046	14
	Total 計	23	100	7586	100
Rh Rh因子	CDe	12	55	3165	43
	CcDEe	9	41	2775	38
	cDE	1	5	793	11
	CcDe	0	0	531	7
	CDEe	0	0	28	0
	Total 計	22	101	7292	99

*Comparative data from a systematic program for ascertaining genetic markers in the Adult Health Study
成人健康調査における遺伝因子についての系統的な研究から得た資料.

IBM 01919-2, Table 3N8-13; 01926, Table 369-14

nal attainment of the fathers of CHD patients was much poorer. The same discrepancy was observed in comparing RHD patients with controls. Although the numbers are quite small, and information was obtained on only 19 subjects for comparison with controls, the probability of the observed discrepancy under purely random conditions, is less than .01: a third of the fathers of CHD patients had no formal education in comparison with less than 10% of the controls queried in the clinic at the same time and in the same way.

Five of the parents and siblings of the CHD patients were reported to have had heart disease of one kind and or another, in comparison with an expectation of 3.1 calculated from the pooled experience of the CHD patients and concurrent

者と対照者との比較においても, 同様な差が観察されている. 例数が非常に少なく, 19例のみの資料について対照者と比較したわけであるが, 真の無作為的な状態のもとでは, ここに観察された差異が出現する確率は .01 以下である. CHD 患者の父親の 3 分の 1 が学校教育を受けていなかったのに対し, 同じ方法で同時期に面接した対照者では 10% 以下であった.

家族歴をみると, CHD 患者の両親および同胞の中である種の心疾患に罹患していたと報告があった者は 5 名で, これに対して, CHD 患者および対照者を合計した場合の

controls. This excess is well within the range of chance variation. The CHD subjects had a distribution by birth order that was quite similar to that for 76 representative control subjects.

DISCUSSION

For individuals with congenital defects of the heart, mortality is higher at birth and probably throughout life. Thus, one expects the prevalence of these disorders to fall continuously throughout the life span. In examinations on Japanese infants 8-10 months of age in 1948-52, Neel et al found CHD in 7 per 1000,¹⁷ which corresponds closely with the results of similar intensive surveys in the United States and Europe.¹ Among school children, the estimated prevalence of 2 per 1000 in Japan¹⁸ is below figures reported from the United States and United Kingdom,¹⁹⁻²² but in view of the methodologic problems involved^{1,23} this may be an underestimate; also, in their follow-up study in 1958-60, Schull and Neel²⁴ found a prevalence of 6.4 per 1000 at ages 6-12. Surveys of adults are few; CHD is regarded as a rarity in adults and is often misdiagnosed as rheumatic disease.^{25,26} In the U.S. National Health Survey examinations during 1960-62 about 15 cases of CHD were seen in the sample of 6672 adults aged 18-79, and prevalence was estimated at 2.2 per 1000 for the U.S. adult population.²⁷ Kannel¹ has estimated the prevalence in Framingham, Massachusetts at 2.4 per 1000. Our estimate of 2.3 per 1000 for Japan is quite consistent with these, but sampling variation is large and the surveys all differ in methodology.

Although their number is small, the distribution of our cases as to specific anatomic defects deserves emphasis: 38% (10/26) in the ventricular septum, and 62% elsewhere. The 95% confidence interval on the ratio 10/26 is 20%-59%. Defects of the ventricular septum are said to comprise only about 7% of congenital cardiac defects in adults as opposed to 20% in children,²⁸ but these observations are based on hospital patients. The VSD/total ratio of 2/12 for Framingham¹ and that of 10/26 here do not differ significantly. It appears likely that considerations of medical care influence the composition of hospital series in the direction of both severity of defect and amenability to surgery, so that such series do not represent the natural phenomenon in the general population. The ratio of 10/26 in this series is consistent with the average of four school surveys (30%) summarized by Hoffman.¹ The single case of pulmonary stenosis, and none of aortic stenosis, seem below expectation, whether based on surgical series of adults or surveys of school children. However, sampling

期待値は 3.1 である。この過剰は、偶然変動の範囲内にじゅうぶんはいつている。CHD 患者の出生順位別分布は、代表的な対照者 76 名の分布と非常に類似していた。

考 察

先天性心疾患患者の新生児期における死亡率は、正常児よりも高く、このことはおそらく全年齢を通じていえるものと思われる。そして、その有病率は、年齢とともに下降することが予想される。1948-52年に Neel らは生後 8-10 か月の日本人乳幼児の検診を行ない、1000 人につき 7 例の CHD を見いだしているが、¹⁷ これは欧米における同種の徹底した調査の結果にきわめてよく一致している。¹ 日本の学童における推定有病率は、1000 人につき 2 人と報告されているが、¹⁸ これは米国や英国で報告された数字より低い。¹⁹⁻²² しかし、調査方法に問題があるため、^{1,23} これは過小評価と思われる。1958-60年の追跡調査で Schull と Neel は、²⁴ 6歳から12歳までの年齢層における有病率は1000人につき 6.4 人であったと報告している。成人についてのこの種の調査はほとんど見あたらない。CHD は成人では珍しいと考えられ、しばしばリウマチ性疾患と誤診されている。^{25,26} 1960-62年の間の米国健康調査では、年齢18-79歳の成人6672人のサンプルにCHD約15例が認められ、米国成人集団中の有病率は、1000人につき 2.2 人と推定された。²⁷ Kannel¹ は、Massachusetts 州、Framingham 市での有病率を1000人につき 2.4 人と推定した。日本におけるわれわれの推定値 2.3 人は、これらの推定値とよく一致しているが、標本変動は大で、それぞれの調査における検査方法に差がある。

例数は少ないが、われわれの患者の解剖学的欠損別分布は、特に強調する必要がある。欠損の部位は38% (10/26) が心室中隔、62%がその他であった。10対26の比についての95%信頼区間は、20%から59%の間である。心室中隔欠損は、子供の先天性心臓欠損の20%を占めるのに対して、成人では約7%にすぎないといわれるが、²⁸ これらの観察は病院患者に基づいた数値である。VSDの全例に対する比は、Framingham¹ において 2/12 であり、これはわれわれの調査における 10/26 に比し有意差はない。患者構成が病院例の場合には、医療についての配慮が関係するため、欠損の重篤な例と手術適応例が多くなり、一般人口集団における自然的現象を表わしていないと思われる。われわれの調査における 10/26 という割合は、学童生徒について行なわれた 4 つの調査の平均 (30%) をまとめた Hoffman¹ の成績と一致している。われわれの調査では肺動脈狭窄症は 1 例、大動脈狭窄症は皆無であったことは、成人の外科例または学童調査の結果と比べても、期待数よりも少ないように思われる。しかしながら、今

variation is a major consideration in any survey as small as this one, and the virtual absence of such cases might not be confirmed by another survey.

The association of aortic regurgitation with VSD is well known.²⁹ The three cases of complete situs inversus, with absence of intracardiac defects, again demonstrate how benign this condition can be in contrast to dextrocardia alone which is usually accompanied by intracardiac defects.³⁰

As in most series,³¹ the sex ratio of the CHD cases is essentially that of the sample screened. Age at diagnosis probably reflects the intensity of the medical examination programs in which members of the Adult Health Study sample have participated.

In direct contrast to the patients comprising hospital series,^{26,32-34} patients in this series were usually asymptomatic (73% class I), and only one, with a tetralogy, was severely incapacitated. Few were receiving drug therapy. That as many as 5/26 subjects complained of frequent respiratory infections is in accordance with the common belief that patients with left to right shunts are indeed more liable to such infections.³⁰

The roentgenographic abnormalities were consistent with the associated defects. That both could be essentially normal (8 patients negative by electrocardiogram, 5 by X-ray) underscores the difficulty of designing efficient screening procedures in population surveys.

Although CHD may not be randomly distributed among families,³¹ the excess of reported heart disease among parents and siblings of patients in this series was not significantly greater than for a control group interrogated in the same way. CHD patients were indistinguishable from controls in comparisons on most social and economic indices, but significantly more fathers of CHD patients were of very low educational attainment. Similarly, most genetic markers failed to differentiate CHD cases and controls, but the taste reaction to PTC was an exception: significantly few CHD patients were nontasters. In two previous studies^{35,36} CHD patients have also been found homogenous with controls in regard to blood groups.

SUMMARY

An epidemiologic survey for congenital heart disease (CHD) revealed a prevalence of 2.2 per 1000 in adult Japanese, a value not unlike that reported for the adult U.S. population. The most common abnormalities among the 26 definite cases were

回のように小規模な調査では、標本変動を特に考慮すべきであり、このような例がほとんど欠如していたという所見は、別の調査では確認されないかもしれない。

VSDと大動脈弁閉塞不全症との関係はよく知られている。²⁹ 完全な内臓転位を示した3例に心臓内の先天異常のなかったことは、このような異常を伴うことの多い右心症³⁰と比べて、この状態がいかに良性であるかを物語っている。

ほとんどの調査でみられているように、³¹ CHD患者の性別比は、本質的には検査された標本の男女の割合に等しい。診断時年齢は、成人健康調査対象者が参加している強力な健康診断プログラムの効果を反映していると思われる。

病院の患者と比べて、^{26,32-34} 今回の調査例の大部分は無症状で(73%は第1級該当者)、フォロー四徴症を有する1例のみに強度の機能不全を認めた。薬剤療法を受けている者はほとんどなかった。呼吸器感染の頻発を訴えた者が26例中5例もあったことは、左から右への短絡のある患者はこの種の感染に罹患しやすいという通念と合致している。³⁰

X線検査においては欠損に一致した異常が認められた。しかし、いずれの検査も正常である場合があるということは(心電図検査で8例が陰性、X線検査で5例が陰性)、集団調査のための効果的なスクリーニング検査を計画することがいかに困難であることを示している。

CHDの家族分布は、無作為ではないかもしれないが、³¹ 今回の調査例の両親および同胞に認められた心疾患の家族歴は、同じ方法で面接した対照群と比べて、有意に多いとは考えられなかった。CHD患者と対照者との間の社会・経済的因子を比較してみると、ほとんどの因子に差を認めなかったが、ただCHD患者の父親には学歴のきわめて低い者が有意に多かった。たいていの遺伝因子にも、同じようにCHD患者と対照者との差を認めなかったがPTCに対する味覚反応は例外であった。CHD患者には味覚反応のないものが有意に少なかった。これまでの2つの調査では、^{35,36} 血液型についても、CHD患者と対照者との差はないとされている。

要約

先天性心疾患(CHD)について疫学的調査を行なった結果、日本人成人におけるその有病率は、人口1000人当たり2.2人で、その値は米国の成人について報告されている有病率と大差がない。診断確実な26例のうち、最も多

ventricular septal defect (10), atrial septal defect (8), and patent ductus arteriosus (5). The majority of the patients were asymptomatic (73% in New York Heart Association class I), and only the single patient with tetralogy of Fallot was severely incapacitated. Of the genetic factors tested, only PTC taste distinguished CHD cases from controls. Educational attainment was lower in the fathers of the CHD patients, but no significant relation with other measures of socioeconomic status was found. CHD patients did not differ in regard to family history of heart disease or birth order. Exposure to ionizing radiation did not seem to have affected the course of the disease with respect to survival.

く認められた異常は、心室中隔欠損症(10例)、心房中隔欠損症(8例)と動脈管開存症(5例)であった。これら患者の大多数は、無症状で(New York Heart Association の基準第1級に該当するものが73%)、ただファロー四徴症を有する1例のみに強度の機能不全が認められた。遺伝因子について検索を行なったところ、PTC味覚試験にのみCHD患者と対照者との間に差があった。またCHD患者の父親の学歴が低い事実が得られたが、この疾患とその他の社会・経済的状態の指標との間には有意な関係はなかった。また、CHD患者と対照者との間に、心疾患の家族歴および出生順位についての差を認めなかった。電離放射線被曝は、この疾患の経過に対してその生存を左右するような影響は及ぼしていないようである。

REFERENCES

参考文献

1. HOFFMAN JIE: Natural history of congenital heart disease. Problems in its assessment with special reference to ventricular septal defects. *Circulation* 37:97-125, 1968
(先天性心疾患の自然歴。特に心室中隔欠損についての評価の問題)
2. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. The Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies: Proceedings of the Seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization held in Geneva 5-9 September 1960. New York, United Nations, 1962. pp 77-100
(広島および長崎におけるABCCの被爆者調査の医学的所見と方法)
3. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan: A report of a 6-year period of surveillance, 1958-64. *Amer J Public Health*. In press
(広島における冠状動脈性心臓疾患: 6年間の調査報告, 1958-64年)
4. DEAR HD, BEEBE GW, et al: Rheumatic heart disease in the adult Japanese population. *ABCC TR* 14-68
(成人日本人集団におけるリウマチ性心臓疾患)
5. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of A-bomb survivors; I. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection 1), 1950-58. *Radiat Res* 16:253-80, 1962
(原爆被爆生存者の寿命調査。第1報。医学調査サンプルにおける死亡率と研究方法の概略, 1950-58年)
6. New York Heart Association nomenclature and criteria for diagnosis: *Disease of the heart and blood vessels*. 6th ed, Boston, Little, Brown, 1964
(心臓および脈管疾患の診断用語および診断基準)
7. LEATHAM A: Auscultation of the heart. *Lancet* 275:757-65, 1958
(心臓の聴診)
8. HUMPHRIES JO, McKUSICK V: The differentiation of organic and 'innocent' systolic murmurs. *Progr Cardio Dis* 5:152-71, 1962
(器質性および「無害性」収縮期雑音の鑑別)
9. BECK W, SCHRIRE V, et al: Hemodynamic effects of amyl nitrite and phenylephrine on the normal human circulation and their relation to changes in cardiac murmurs. *Amer J Cardiol* 8:341-9, 1961
(亜硝酸アミルおよびフェニルエフリンの正常人の循環に対する血液動態学的影響ならびに心臓雑音の変化との関係)
10. BLACKBURN HW, KEYS A, et al: The electrocardiogram in population studies. *Circulation* 21:1160-75, 1960
(集団調査における心電図所見)

11. JOHNSON KG, YANO K: ABCC study in cerebral vascular disease and coronary heart disease. ABCC TR 10-68
(脳血管疾患および冠状動脈性心臓疾患に関するABCC調査)
12. FRIEDEN J, SHAPIRO JH, FEINSTEIN AR: Radiologic evaluation of heart size in rheumatic heart disease. Arch Intern Med 111:44-50, 1963
(リウマチ性心疾患における心臓の大きさのX線の評価)
13. ANDERSON HC, McCARTY M: Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. Amer J Med 8:445-55, 1950
(急性リウマチ熱における疾患経過の活動性の指標としての血中C反応性蛋白定量)
14. A simplified method for the clinical determination of serum glutamic-oxalacetic transaminase and serum glutamic-pyruvic transaminase at approximately 500 m μ in the diagnosis of myocardial infarction and liver necrosis. Sigma Chemical Company Technical Bulletin No. 505, 1959
(心筋梗塞症と肝臓壊死の診断のための約500 m μ による血清GOTおよび血清GPTの臨床的簡易定量法)
15. SINGER JM, PLOTZ CM: The latex fixation test. 1. Application to serological diagnosis of rheumatoid arthritis. Amer J Med 21:888-92, 1956
(ラテックス凝集反応. 1. リウマチ様関節炎の血清学的診断への応用)
16. FOX AL: The relationship between chemical constitution and taste. Proc Nat Acad Sci USA 18:115-20, 1932
(化学組成と味覚との関係)
17. NEEL JV: Study of major congenital defects in Japanese infants. Amer J Hum Genet 10:398-445, 1958
(日本の幼児の主要な先天性奇形の研究)
18. TAKASHINA Y: A heart disease control program for school children in Osaka. Jap Circ J 30:1321-6, 1966
(大阪における児童生徒の心臓疾患対策)
19. MILLER RA, SMITH J, et al: The detection of heart disease in children. Results of a mass field trial with use of tape-recorded heart sounds. Circulation 25:85-95, 1962
(子供における心臓疾患の探索. 心音のテープ録音を用いた集団野外検診の結果)
20. MUSTACCHI P, SHERINS RS, MILLER MJ: Congenital malformations of the heart and great vessels: Prevalence, incidence and life expectancy in San Francisco. JAMA 183:241-4, 1963
(心臓および大血管の先天性奇形: サンフランシスコ市における有病率, 発病率および余命)
21. GARDINER JH, KEITHER JD: Prevalence of heart disease in Toronto children: 1948-1949 cardiac registry. Pediatrics 7:713-21, 1951
(トロント市の子供における心臓疾患の有病率)
22. HAY JD: Population and clinic studies of congenital heart disease in Liverpool. Brit Med J 2:661-7, 1966
(リバプール市における先天性心臓疾患の集団調査および臨床調査)
23. MORTON WE, HUHN LA: Epidemiology of congenital heart disease. Observations in 17,366 Denver school children. JAMA 195:1107-10, 1966
(先天性心臓疾患の疫学, デンバー市の学童17,366人についての観察)
24. SCHULL WJ, NEEL JV: The Effects of Inbreeding on Japanese Children. New York, Harper and Row, 1965
(日本人の子供における血族結婚の影響)
25. WARKANY J, KALTER H: Congenital malformations. New Eng J Med 265:993-1001, 1046-52, 1961
(先天性奇形)
26. JOHNSON WD, DAWES R, et al: Congenital heart disease in adults. Amer J Surg 111:830-3, 1966
(成人における先天性心臓疾患)
27. Heart disease in adults, United States 1960-1962. Public Health Service Publication No. 1000, Series 11, No. 6
(米国の成人における心臓疾患. 1960-1962年)

28. SIMMONS RL, MOLLER JH, EDWARDS JE: Anatomic evidence for spontaneous closure of ventricular septal defect. *Circulation* 34:38-45, 1966
(心室中隔欠損の自然閉鎖についての解剖学的証明)
29. PLAUTH WH, BRAUNWALD E, et al: Ventricular septal defect and aortic regurgitation. Clinical hemodynamic and surgical considerations. *Amer J Med* 39:552-67, 1965
(心室中隔欠損および大動脈逆流. 臨床血液動態学および外科的考察)
30. NADAS AS: *Pediatric Cardiology*. 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1964
(小児の心臓病学)
31. HIGGINS ITT: The epidemiology of congenital heart disease. *J Chronic Dis* 18:699-721, 1965
(先天性心臓疾患の疫学)
32. MARK H, YOUNG D: Congenital heart disease in the adult. *Amer J Cardiol* 15:293-302, 1965
(成人における先天性心臓疾患)
33. GAULT JH, MORROW AG, et al: Atrial septal defect in patients over the age of forty years. Clinical and hemodynamic studies and the effects of operation. *Circulation* 37:261-72, 1968
(40歳以上の患者における心房中隔欠損. 臨床的および血液動態学的調査ならびに手術の効果)
34. COOLEY DA, HALLMAN GL, HAMMAM AS: Congenital cardiovascular anomalies in adults. *Amer J Cardiol* 17:303-9, 1966
(成人における先天性心臓血管奇形)
35. GERSHOWITZ H, NEEL JV: The blood groups and secretor types in five potentially fatal diseases of Caucasian children. *Acta Genet* 15:261-308, 1965
(白人の子供において致命的と考えられる疾患5種の血液型および分泌型式)
36. MAYER E: Comment in panel: selective factors in the ABO polymorphism. *J Med Educ* 34:421, 1959
(論説: ABO多形現象における選択因子)